

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 2 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011~2012

課題番号：23790668

研究課題名（和文） 遺伝子多型別にみた個別の食事指導による前立腺がん一次予防法の開発

研究課題名（英文） Interactions between diet and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma gene Pro12Ala and C161T polymorphisms on prostate cancer risk in Japanese men

研究代表者

安藤 亮介 (ANDO RYOSUKE)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：30381867

研究成果の概要（和文）：「前立腺がん遺伝子多型研究」の対象者については、Short food frequency questionnaire (S-FFQ)の解析と、PPAR- γ 遺伝子多型(Pro12Ala: rs1801282、C161T: rs3856806)の分析を終了した。対象者を、病理診断結果から前立腺がん症例(110名)、生検陰性コントロール症例(214名)に分類し、比較・検討した。方法として、S-FFQ から推定した1日あたりの脂肪摂取量の中央値で対象者を2群に分け、各遺伝子多型の前立腺がんへの作用を、脂肪摂取量との相互作用を含めて、オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。前立腺がん症例群・生検陰性コントロール症例群間において、脂肪摂取量に差を認めなかった。遺伝子多型 Pro12Ala の分布は両群間で差を認めなかったが、C161T は前立腺がん症例群で、T アレル保持者が有意に少なかった (OR: 0.53, 95%CI: 0.31-0.90)。C161T 遺伝子多型の T アレルを持ち、脂肪摂取の少ない群で、前立腺がんリスクの低下(OR: 0.32, 95%CI: 0.13-0.79)を認めたが、有意な相互作用までは認めなかった (p for interaction: 0.13)。以上より、PPAR- γ 遺伝子多型(C161T)は、前立腺がんリスクの低下と関連していた。PPAR- γ 遺伝子多型(C161T)の T アレル保持者に対しては、低脂肪食を指導することにより、前立腺がんの一次予防が期待される。

研究成果の概要（英文）：Background. Prostate cancer could be arisen from interactions between high fat consumption and gene polymorphisms influencing lipid metabolism, such as peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) gene. We examined associations of diet, PPAR- γ gene polymorphisms (Pro12Ala and C161T) and the gene-diet interactions on prostate cancer risk in Japanese.

Methods. Samples were obtained from newly diagnosed 110 prostate cancer cases and 214 biopsy-negative controls. Daily consumption of energy and macronutrients were compared between cases and controls. We used logistic regression analysis to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI) for prostate cancer risk according to genotype of each polymorphism. Interactions between low/high nutrient intakes and PPAR- γ gene polymorphisms on prostate cancer risk were proved.

Results. Daily intake of energy and macronutrients were not different between cases and controls. Pro12Ala polymorphism was not associated with prostate cancer risk. In contrast, C161T substitution was associated with reduced prostate cancer risk. The T allele carriers of C161T showed a protective effect (multiple-adjusted OR: 0.53, 95% CI: 0.31-0.93) on prostate cancer. Among low fat or carbohydrate intake groups, the T allele carriers of C161T reduced prostate cancer risk (multiple-adjusted OR (95% CI): 0.33 (0.13-0.83) and 0.42 (0.18-0.97), respectively). However, there were no interactions between consumption of nutrients and PPAR- γ gene polymorphisms for prostate cancer risk.

Conclusions. PPAR- γ gene C161T substitution was associated with decreased prostate cancer risk in Japanese; however, no significant link was observed for Pro12Ala polymorphism. Low intake of fat or carbohydrate may strength the risk reduction by C161T substitution.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、予防医学、遺伝子多型、ゲノム、食品

1. 研究開始当初の背景

(1) 前立腺がんの疫学的背景

前立腺がんの罹患率は欧米諸国で高く、日本などアジア諸国では低い。しかし、日本では1975年の前立腺がん年齢調整罹患率は人口10万人対7.1人であったが、2005年には人口10万人対42.0人となり、この30年間で約6倍に増加している(Matsuda et al. *Jpn J Clin Oncol* 2009)。こうした背景から、日本で前立腺がんが急増している生活習慣要因の一つとして欧米型の高脂肪食や、各脂肪酸の摂取バランスが注目されている。

(2) 脂肪酸の摂取バランスに着目した研究背景

実験動物や前立腺がん細胞株を用いた実験系では、各脂肪酸のうちn6多価不飽和脂肪酸(PUFAs)は、代謝産物であるアラキドン酸からプロスタグランジンE2を介して、前立腺がん細胞の増殖を促進する。一方、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)などのn3 PUFAsは前立腺がん細胞の増殖を抑制することが示されている(Rose et al. *Pharmacol Ther* 1999)。n6 PUFAsとn3 PUFAsは各代謝段階で競合するため、n6/n3 PUFAs比が高いことは前立腺がんのリスクと考えられている。日本では、食事による脂肪酸摂取のn6/n3 PUFAs比が1960年時には3未満であったが、近年では食生活の欧米化が進み、n6/n3 PUFAs比が6を超えている(Simopoulos et al. *J Nutr* 2001)。

脂質代謝に関わる遺伝子多型と前立腺がん

申請者らは、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ(peroxisome proliferators-activated receptor-gamma: PPAR- γ)リガンドが前立腺がん細胞の増殖を抑制することを明らかにした(Nagata, Ando et al. *Cancer Detect Prev* 2008)。PPAR- γ は、脂質代謝やインスリン感受性、アポトーシスの調節に重要な役割をしており、n3 PUFAsはPPAR- γ リガンドの一つである。PPAR- γ 遺伝子多型(Pro12Ala)はPPAR- γ 転写活性を低下させる遺伝子多型として知られている。また、PPAR- γ 遺伝子多型(C161T)において、Tアレル保持者では、冠動脈疾患リスク低下に働くとの報告もある(Liu et al. *Am Heart J* 2007)。

一方、アディポネクチンは脂質代謝やインスリン感受性を調節するサイトカインであり、アディポネクチン遺伝子多型(G276T)において、Gアレルを有する人はTアレルを有する人と比し、アディポネクチン濃度が低く、糖尿病のリスクが高まると報告されている(Hara et al. *Diabetes* 2002)。前立腺がん患者では、アディポネクチン濃度が低値との報告があり(Goktas et al. *Urology* 2005)、アディポネクチン遺伝子多型(G276T)のGアレルを有することは、前立腺がん発症の遺伝的リスク要因と考えられる。

(3) 遺伝環境交互作用に着目した前立腺がん一次予防法の開発

がんは生活習慣要因と遺伝要因との交互作用のもとに発生するが、生まれ持った個々の遺伝的要因は変容不可能である。生活習慣

と遺伝要因の一つである遺伝子多型との間に発がんに対する強い交互作用が認められれば、遺伝子多型別の生活指導を実施することで、よりの確ながん予防が可能となる。以上より、脂肪摂取量・各脂肪酸摂取バランスと脂質代謝に関わる PPAR- γ 遺伝子多型 (Pro12Ala, C161T)、アディポネクチン遺伝子多型 (G276T) との交互作用を分析し、前立腺がん発症の高リスク群を特定する。

2. 研究の目的

わが国で、前立腺がんが急増している生活習慣要因の一つとして、欧米型の高脂肪食があげられる。がんは遺伝要因と生活習慣要因との交互作用により発生すると考えられる。遺伝要因の一つである遺伝子多型と生活習慣との間に、発がん機序において強い交互作用がみられれば、遺伝子多型別にみた生活指導を個別に行うことで、よりの確な前立腺がんの一次予防が可能となる。

そこで、本研究の研究項目は、前立腺がん症例-対照群間で、①脂肪摂取量・各脂肪酸摂取バランスを調査する。②脂質代謝に関わる遺伝子多型(PPAR- γ 、アディポネクチン)の頻度を比較する。③各遺伝子多型と脂肪摂取量・各脂肪酸摂取バランスとの交互作用を分析する、の3点とした。

3. 研究の方法

本研究計画は本学医学研究科ヒト遺伝子解析研究倫理審査委員会の承認を得た。対象は前立腺生検を受けた80歳未満の男性327名。病理結果から対象を前立腺がん症例群(110名)、対照群(214名)に分けた。PIN(3名)は検討より除外した。対象者から食生活に関するアンケートと採血を行った。アンケートから1日あたりの脂肪摂取量を推定し、前立腺がん症例-対照群で比較した。血液からDNAを抽出し、リアルタイムPCRを用いてPPAR- γ 遺伝子多型 (Pro12Ala, C161T) を分析した。1日あたりの脂肪摂取量の中央値で対象者を2群に分け、各遺伝子多型の前立腺がんへの作用を、脂肪摂取量との相互作用を含めて、オッズ比(OR)と95%信頼区間(CI)を算出した。

4. 研究成果

症例-対照間で、年齢は症例群で有意に高く(68.3, 65.9歳)、脂肪摂取量に差を認めなかった。遺伝子多型 Pro12Ala の分布は症例-対照間で差を認めなかったが、C161T は症例群でTアレル保持者が有意に少なかった(OR: 0.53, 95%CI: 0.31-0.90)。C161T 遺伝子多型のTアレルを持ち、脂肪摂取の少ない群で前立腺がんリスクの低下(OR: 0.32, 95%CI: 0.13-0.79)を認めたが、有意な相互作用は認めなかった(p for interaction: 0.13)。PPAR- γ 遺伝子変移(C161T)は前立腺がんリスクの低下と関連した。PPAR- γ 遺伝子多型(C161T)のTアレル保持者では、低脂肪食を指導することで、前立腺がん予防が期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

- ① Okamura T, Akita H, Ando R, Ikegami Y, Naiki T, Kawai N, Tozawa K, Kohri K. Single monthly bacillus Calmette-Guérin intravesical instillation is effective maintenance therapy to prevent recurrence in Japanese patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Int J Clin Oncol*. 17(5):477-81, 2012 doi: 10.1007/s10147-011-0314-3. (査読あり)
- ② Nishiyama T, Kishino H, Suzuki S, Ando R, Niimura H, Uemura H, Horita M, Ohnaka K, Kuriyama N, Mikami H, Takashima N, Mastuo K, Guang Y, Wakai K, Hamajima N, Tanaka H; J-MICC Study Group. Detailed analysis of Japanese population substructure with a focus on the southwest islands of Japan. *PLoS One*. 7(4):e35000. 2012 doi: 10.1371/journal.pone.0035000. (査読有り)
- ③ Ando R, Kobayashi D, Naiki T, Kawai N, Sasaki S, Kohri K. Pelvic solitary fibrous tumor originally diagnosed as prostatic in origin. *Clin Imaging*. 36(3):243-5, 2012

doi:10.1016/j.clinimag.2011.09.002
(査読有り)

- ④ Taguchi K, Okada A, Yasui T, Kobayashi T, Ando R, Tozawa K, Kohri K. Pioglitazone, a peroxisome proliferator activated receptor γ agonist, decreases renal crystal deposition, oxidative stress and inflammation in hyperoxaluric rats. J Urol. 188(3):1002-11, 2012
doi: 10.1016/j.juro.2012.04.103.
(査読有り)

[学会発表] (計 10 件)

- ① 安藤 亮介、永谷 照男、鈴木 貞夫、高橋 英勝、河合 信、岡田 淳志、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：腎結石と慢性腎臓病・心血管疾患リスクに関する臨床疫学研究。日本尿路結石症学会第 22 回学術集会、2012. 8. 24-25、浜松市
- ② 安藤 亮介、永谷 照男、鈴木 貞夫、高橋 英勝、河合 信、岡田 淳志、安井 孝周、戸澤 啓一、郡 健二郎：健診受診者における腎結石患者と慢性腎臓病・心血管疾患のリスク要因との関連。第 21 回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、2012. 7. 12-13、高知市
- ③ 安藤 亮介、小林 隆宏、中根 明宏、秋田 英俊、岡村 武彦：BCG 膀胱内注入後に発症した肉芽腫性前立腺炎の 2 例。第 256 回日本泌尿器科学会東海地方会、2012. 6. 9、名古屋市
- ④ 小林 大地、河合 憲康、佐藤 慎哉、内木 拓、山田 健司、池上 要介、安藤 亮介、福田 勝洋、戸澤 啓一、小林 猛、白井 智之、郡 健二郎：前立腺癌骨転移に対する磁性体を用いた新しい治療法の開発。第 100 回日本泌尿器科学会総会、2012. 4. 21-24、横浜市
- ⑤ 安藤 亮介、永谷 照男、鈴木 貞夫、高橋 英勝、河合 信、安井 孝周、郡 健二郎：超音波検査で診断された腎結石と健診データとの関連。第 100 回日本泌尿器科学会総会、2012. 4. 21-24、横浜市
- ⑥ 安藤 亮介、岡村 武彦、秋田 英俊、

中根 明宏、小林 隆宏、橋本 良博、岩瀬 豊、濱本 周造、梅本 幸裕、安井 孝周、河合 憲康、戸澤 啓一、郡 健二郎：BCG 膀胱内注入療法：治療年代別についての検討。第 61 回日本泌尿器科学会中部総会、2011. 11. 16-18、京都市

- ⑦ 小林 大地、河合 憲康、佐藤 慎哉、内木 拓、山田 健司、池上 要介、安藤 亮介、福田 勝洋、戸澤 啓一、郡 健二郎：磁性ナノ粒子(マグネタイト)投与によるホルモン耐性前立腺癌に対する新しい治療法の開発。第 70 回日本癌学会学術総会、2011. 10. 3-5、名古屋市
- ⑧ 安藤 亮介、鈴木 貞夫、永谷 照男、徳留 信寛：PPAR- γ 遺伝子多型に着目した食事指導による前立腺がん予防の可能性～がん予防にゲノム情報をいかに活用するか～。第 99 回日本泌尿器科学会総会、2011. 4. 21-24、名古屋市
- ⑨ 小林 大地、河合 憲康、山田 健司、安藤 亮介、窪田 泰江、梅本 幸裕、藤田 圭治、佐々木 昌一、佐藤 慎也、小林 猛、白井 智之、郡 健二郎：前立腺癌の骨転移に対する新しい温熱治療法の開発。第 99 回日本泌尿器科学会総会、2011. 4. 21-24、名古屋市
- ⑩ 安藤 亮介、鈴木 貞夫、水谷 照男、広瀬 真仁、山田 珠樹、廣瀬 泰彦、秋田 英俊、岡村 武彦、徳留 信寛：尿路結石の発症に影響をあたえる血清インスリンとインスリン抵抗性に関する臨床疫学研究。第 99 回日本泌尿器科学会総会、2011. 4. 21-24、名古屋市

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 亮介 (ANDO RYOSUKE)
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：30381867